

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-175462

⑤ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和62年(1987)8月1日

C 07 D 211/90
A 61 K 31/455ABS
ABU

7138-4C

※審査請求 未請求 発明の数 4 (全23頁)

⑬ 発明の名称 置換1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸ピペラジド類

⑭ 特 願 昭62-7467

⑮ 出 願 昭62(1987)1月17日

優先権主張 ⑯ 1986年1月18日 ⑰ 西ドイツ(DE) ⑱ P3601397.8

⑲ 発 明 者 ゲルハルト・フランコ ドイツ連邦共和国デー5600ブツベルタール1・ヘンゼルベーク 10

⑲ 発 明 者 ギュンター・トーマス ドイツ連邦共和国デー5600ブツベルタール1・ヘンゼルベーク 5

⑲ 発 明 者 マテイアス・シユラム ドイツ連邦共和国デー5000ケルン80・パフラターシュトラーセ 38

⑳ 出 願 人 バイエル・アクチエン ドイツ連邦共和国レーフェルクゼン(番地なし)
ゲゼルシャフト㉑ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉
最終頁に続く

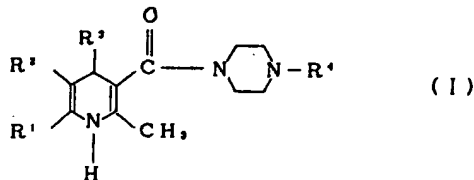
明 細 書

1 発明の名称

置換1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸ピペラジド類

2 特許請求の範囲

1. 一般式(I)



式中、

R¹はシアノを表わすか、或いは随時ハロゲン、ヒドロキシルまたはC₁~C₄-アシルオキシで置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状C₁~C₄-アルキルを表わし、

R²は水素を表わすか、シアノを表わすか、ニトロを表わすか、或いは基CO₂R³を表わし、R³は随時ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-アルキル

チオ、フェニル、アミノ、C₁~C₄-アルキルアミノ、ジ-C₁~C₄-アルキルアミノ、フェニルアミノ、C₂~C₄-アシルアミノまたはC₁~C₄-アルキル-ベンジル-アミノで置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状C₁~C₄-アルキルを表わし、

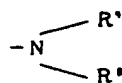
R⁴は随時1個または複数個の同一もしくは異なる置換基；ハロゲン、ニトロ、シアノ、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-アルキルチオ、C₁~C₄-アラルキル、C₁~C₄-アラルコキシまたはC₁~C₄-アラルキルチオで置換されていてもよく、該アリアル基の各々はさらにニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、メトキシ、メチルチオ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ハロゲンまたはC₁~C₄-アルキルで置換されていることができ、または随時トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、C₁~C₄-アルキルアミノ、

ジ- $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノもしくは $C_2 \sim C_7$ -アシルアミノで置換されていてもよい
 $C_6 \sim C_{12}$ -アリールを表わし、或いは R^2 は
 ビリジル、チエニル、フリル、ピロリル、キノリル、イソキノリル、ビリミジル、ベンズオキサジアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、クロメニルまたはチオクロメニルよりなる群からの複素環を表わし、該複素環は随時フェニル、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルチオ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ハロゲン、アミノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノまたは $C_2 \sim C_7$ -アシルアミノで置換されていてもよく、そして

R^4 は随時1個または複数個の同一もしくは相異なる置換基：ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルチオ、トリフルオロメチ

基 CO_2R^5 で置換されており、

R^5 は水素を表わすか、ヒドロキシルを表わすか、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシを表わすか、または基



を表わし、

R^7 及び R^8 は同一もしくは相異なるものであり、水素、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ -アリール、 $C_6 \sim C_{14}$ -アラルキルまたは $C_2 \sim C_7$ -アシルを表わすか、或いは

R^7 及び R^8 は一緒になって5～7-員の飽和または不飽和環を形成し、該環は更にヘテロ原子として窒素、硫黄及び/または酸素を含むことができ、或いは

R^8 は基 CO_2R^5 を表わし、

R^9 は上記の意味を有する、

の異性体、異性体混合物、ラセミ体及び光学的对掌体の形態における1, 4-ジヒドロピリジン-

ル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジフルオロメトキシ、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノまたは $C_2 \sim C_7$ -アシルアミノで置換されていてもよい
 $C_6 \sim C_{12}$ -アリールを表わすか、或いは直鎖状、分枝鎖状または環式 $C_1 \sim C_{20}$ -アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ -アルケニルまたは $C_2 \sim C_{20}$ -アルキニルを表わし、この各々は随時ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルチオ、アミノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_7$ -アシルアミノ、ヒペリジノ、ビペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピロリジノまたは $C_6 \sim C_{12}$ -アリールで置換されていてもよく、該アリールはさらにニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルチオまたは $C_1 \sim C_8$ -アルコキシよりなる群からの1個またはそれ以上の置換基をもつことができ、或いは

3-カルボン酸ビペラジド、並びにその生理学的に許容し得る塩。

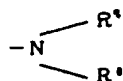
2. R^1 が1個またはそれ以上のフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシル、ベンゾイルオキシまたはアセチルオキシで随時置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状 $C_1 \sim C_{10}$ -アルキルを表わし、

R^2 がシアノを表わすか、ニトロを表わすか、または基 CO_2R^5 を表わし、

R^3 は1個またはそれ以上のフッ素、塩素、臭素、シアノ、フェニル、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルチオ、アミノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、アセチルアミノまたはベンジルメチルアミノで随時置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状 $C_1 \sim C_{10}$ -アルキルを表わし、

R^4 が随時4個までの同一もしくは相異なる置換基：フッ素、塩素、臭素、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシ、

$C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、ベンジル、ベンジルオキシまたはベンジルチオで置換されていてもよく、該フェニル基の各々はさらにニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、メトキシ、フッ素、塩素、臭素もしくは $C_1 \sim C_6$ -アルキルで置換されていることができ、またはトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノもしくはアセチルアミノで置換されているフェニル基を表わすか、或いは R^3 はピリジル、チエニル、フリル、ピリミジル、ベンズオキサジアゾリル、2-フェニルチオクロメン-8-イルまたはキノリルを表わし、そして R^4 が随時4個までの同一もしくは相異なる置換基：フッ素、塩素、臭素、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメト



を表わし、

R^7 及び R^8 は同一もしくは相異なるものであり、水素を表わすか、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルを表わすか、フェニルを表わすか、ベンジルを表わすか、アセチルを表わすか、またはベンゾイルを表わすか、或いは R^7 及び R^8 は窒素原子と一緒に、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、イミダゾリジン、ピペラジンまたはピロリンよりなる群からの複素環を形成するか、或いは R^9 は式 COR^9 の基を表わし、

R^9 は上記の意味を有する

異性体、異性体混合物、ラセミ体または光学的对掌体の形態における特許請求の範囲第1項記載の1,4-ジヒドロピリジン並びにその生理学的に許容し得る塩。

3. R^1 が随時塩素、臭素またはアセチルオキシ

キシ、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノまたはアセチルアミノで置換されていてもよいフェニルを表わすか、或いは直鎖状、分枝鎖状または環式 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルケニルまたは $C_1 \sim C_6$ -アルキニルを表わし、この各々は随時フッ素、塩素、臭素、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノまたはフェニルで置換されていてもよく、該フェニル基はさらにニトロ、トリフルオロメチル、フッ素、塩素、臭素、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシまたは $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオよりなる群からの1~3個の置換基をもつことができ、或いは基 COR^9 で置換されており、 R^9 は水素を表わすか、ヒドロキシルを表わすか、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシを表わすか、または基

で置換されていてもよいメチルまたはエチルを表わし、

R^9 がシアノを表わすか、ニトロを表わすか、または基 COR^9 を表わし、

R^9 は随時1個またはそれ以上のフッ素、塩素、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオまたはN-ベンジルメチルアミノで置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状 $C_1 \sim C_6$ -アルキルを表わし、

R^9 が3個までの同一もしくは相異なる置換基：フッ素、塩素、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、ベンジル、ベンジルオキシまたはベンジルチオで随時置換されていてもよく、該フェニル基はさらに2個までのニトロ、トリフルオロメチル、メトキシ、フッ素、塩素、メチルもしくはエチルで置換されていることができ、またはトリフルオロメチルもしくはトリフルオロメトキシで置換されているフェニルを表わし、或いは R^9 はピリジ

ル、チエニル、フリル、ビリミジル、ベンズ
オキサジアゾリルまたは2-フェニル-チオ
クロメン-8-イルを表わし、そして

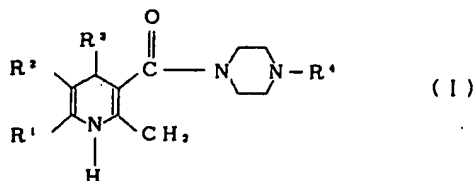
R¹が随時2個までの同一もしくは相異なるフッ
素、塩素、ニトロ、C₁~C₄-アルキル、C₁
~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-アルキルチオ
またはトリフルオロメトキシで置換されて
いてもよいフェニルを表わすか、或いは直鎖
状、分枝鎖状または環式C₁~C₁₀-アルキル、
C₂~C₁₀-アルケニルまたはC₂~C₁₀-
アルキニルを表し、この各々は随時フッ素、
塩素、C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-ア
ルキルチオ、アミノ、C₁~C₄-アルキルア
ミノ、ジ-C₁~C₄-アルキルアミノ、アセ
チルアミノまたはフェニルで置換されてい
てもよく、該フェニル基はさらにニトロ、トリ
フルオロメチル、フッ素、塩素、C₁~C₄-
アルコキシまたはC₁~C₄-アルキルよりな
る群からの1~2個の置換基をもつことがで
き、或いは基COR²で置換されており、

ジヒドロビリジン並びにその生理学的に許容し得
る塩。

4. 病気を防除するための特許請求の範囲第1~
3項のいずれかに記載のジヒドロビリジン。

5. 活性化合物として特許請求の範囲第1~3項
のいずれかに記載のジヒドロビリジンを含有する
ことを特徴とする薬剤。

6. 一般式(I)

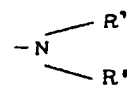


式中、

R¹はシアノを表すか、或いは随時ハロゲン、
ヒドロキシルまたはC₂~C₇-アシルオキシ
で置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖
状C₁~C₈-アルキルを表わし、

R²は水素を表わすか、シアノを表わすか、ニ
トロを表わすか、或いは基COR²を表わし、

R³は水素を表わすか、ヒドロキシルを表わす
か、C₁~C₄-アルコキシを表わすか、また
は基



を表わし、

R⁴及びR⁵は同一もしくは相異なるものであ
り、水素を表わすか、C₁~C₄-アルキルを
表わすか、フェニルを表わすか、ベンジルを
表わすか、またはアセチルを表わすか、或い
は

R⁴及びR⁵は窒素原子と一緒にあって、ピロ
リジン、ピペリジン、モルホリンまたはチオ
モルホリンよりなる群からの複素環を形成し、
或いは

R⁴は基COR⁴を表わし、

R⁵は上記の意味を有する

異性体、異性体混合物、ラセミ体または光学的対
掌体の形態における特許請求の範囲第1項記載の

R⁶は随時ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、
C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-アルキル
チオ、フェニル、アミノ、C₁~C₄-アルキ
ルアミノ、ジ-C₁~C₄-アルキルアミノ、
フェニルアミノ、C₂~C₇-アシルアミノま
たはC₁~C₈-アルキル-ベンジル-アミノ
で置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖
状C₁~C₈-アルキルを表わし、

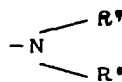
R⁷は随時1個または複数個の同一もしくは相
異なる置換基：ハロゲン、ニトロ、シアノ、
C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ、
C₁~C₄-アルキルチオ、C₁~C₄-アラル
キル、C₁~C₄-アラルコキシまたはC₁~
C₄-アラルキルチオで置換されていてもよ
く、該アリアル基の各々はさらにニトロ、ト
リフルオロメチル、シアノ、メトキシ、メチ
ルチオ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロ
メトキシ、ハロゲンまたはC₁~C₄-アルキ
ルで置換されていることができ、または随時
トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチ

オ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、 $ジ-C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノもしくは $C_2 \sim C_8$ -アシルアミノで置換されていてもよい、 $C_6 \sim C_{12}$ -アリールを表わし、或いは R^2 はピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、キノリル、イソキノリル、ピリミジル、ベンズオキサジアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、クロメニルまたはチオクロメニルよりなる群からの複素環を表わし、該複素環は随時フェニル、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルチオ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ハロゲン、アミノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、 $ジ-C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノまたは $C_2 \sim C_8$ -アシルアミノで置換されていてもよく、そして

R^1 は随時1個または数個の同一もしくは相異なる置換基；ハロゲン、ニトロ、シアノ、 C_1

C_8 -アルコキシよりなる群からの1個またはそれ以上の置換基をもつことができ、或いは基 COR^4 で置換されており、

R^3 は水素を表わすか、ヒドロキシルを表わすか、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシを表わすか、または基



を表わし、

R^1 及び R^2 は同一もしくは相異なるものであり、水素、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ -アリール、 $C_6 \sim C_{14}$ -アラキルまたは $C_1 \sim C_8$ -アシルを表わすか、或いは

R^1 及び R^2 は一緒になって5～7-員の飽和または不飽和環を形成し、該環は更にヘテロ原子として窒素、硫黄及び/または酸素を含むことができ、或いは

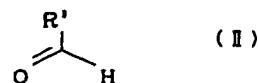
R^4 は基 COR^5 を表わし、

R^5 は上記の意味を有する、

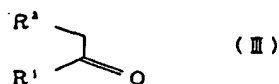
$\sim C_8$ -アルキル、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルチオ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジフルオロメトキシ、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、 $ジ-C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノまたは $C_2 \sim C_8$ -アシルアミノで置換されていてもよい、 $C_6 \sim C_{12}$ -アリールを表わすか、或いは直鎖状、分枝鎖状または環式 $C_1 \sim C_{20}$ -アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ -アルケニルまたは $C_2 \sim C_{20}$ -アルキニルを表わし、この各々は随時ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルチオ、アミノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、 $ジ-C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_8$ -アシルアミノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピロリジノまたは $C_6 \sim C_{12}$ -アリールで置換されていてもよく、該アリールはさらにニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルチオまたは $C_1 \sim$

の異性体、異性体混合物、ラセミ体及び光学的对掌体の形態における1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸ピペラジド、並びにその生理学的に許容し得る塩を製造するにあたり、

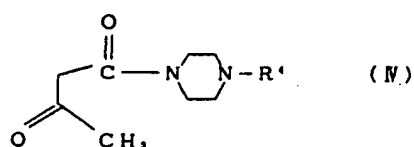
[A]一般式(II)



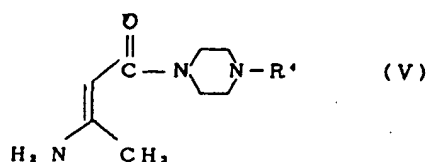
式中、 R^2 は上記の意味を有する、
のアルデヒド及び一般式(III)



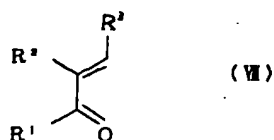
式中、 R^2 及び R^3 は上記の意味を有する、
のケト化合物を、適当ならば水または不活性有機溶媒の存在下において、一般式(IV)



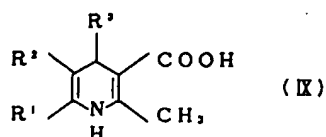
式中、 R' は上記の意味を有する、
 のケト化合物及びアンモニアと反応させるか、
 [B]一般式(II)のアルデヒドを、適当ならば水または不活性有機溶媒の存在下において、一般式(III)のケト化合物及び一般式(V)



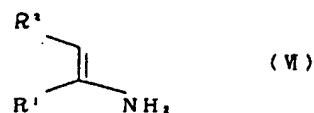
R' は上記の意味を有する、
 のエナミンと反応させるか、
 [C]一般式(II)のアルデヒドを、適当ならば水または不活性有機溶媒の存在下において、一般式(IV)のケト化合物及び一般式(VI)



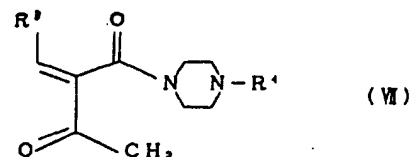
式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ は上記の意味を有する、
 のイリデン化合物と反応させるか、
 [F]一般式(VI)のエナミンを、適当ならば水または不活性有機溶媒の存在下において、一般式(VII)のイリデン化合物と反応させるか、
 [G]一般式(V)のエナミンを、適当ならば水または不活性有機溶媒の存在下において、一般式(VII)のイリデン化合物と反応させるか、或いは
 [H]一般式(IX)



式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ は上記の意味を有する、
 の1,4-ジヒドロピリジンカルボン酸を既知の方法によって、適当ならば反応性酸誘導体を介し

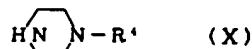


式中、 R^1 及び R^2 は上記の意味を有する、
 のエナミンと反応させるか、
 [D]一般式(III)のケト化合物及びアンモニアを、適当ならば水または不活性有機溶媒の存在下において、一般式(VII)



式中、 R^1 及び R^2 は上記の意味を有する、
 のイリデン化合物と反応させるか、
 [E]一般式(IV)のケト化合物及びアンモニアを、適当ならば水または不活性有機溶媒の存在下において、一般式(VIII)

て、適当ならば不活性有機溶媒の存在下において、一般式(X)



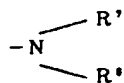
式中、 R' は上記の意味を有する、
 の化合物と反応させる
 ことを特徴とする異性体、異性体混合物、ラセミ体及び光学的对掌体の形態における前記一般式(I)の1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸ピペラジド並びにその生理学的に許容し得る塩の製造方法。

7. R^1 が1個またはそれ以上のフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシル、ベンゾイルオキシまたはアセチルオキシで随時置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキルを表わし、
 R^2 がシアノを表わすか、ニトロを表わすか、または基 C_6H_5 を表わし、
 R^3 は1個またはそれ以上のフッ素、塩素、臭素、シアノ、フェニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルコキ

シ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、アセチルアミノまたはベンジルメチルアミノで随時置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状 $C_1 \sim C_6$ -アルキルを表わし、

R^2 が随時4個までの同一もしくは相異なる置換基：フッ素、塩素、臭素、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、ベンジル、ベンジロキシまたはベンジルチオで置換されていてもよく、該フェニル基の各々はさらにニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、メトキシ、フッ素、塩素、臭素もしくは $C_1 \sim C_6$ -アルキルで置換されていることができ、またはトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノもしくはアセチルアミノで置換されている

で置換されていてもよく、該フェニル基はさらにニトロ、トリフルオロメチル、フッ素、塩素、臭素、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシまたは $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオよりなる群からの1~3個の置換基をもつことができ、或いは基COR³で置換されており、 R^3 は水素を表わすか、ヒドロキシルを表わすか、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシを表わすか、または基



を表わし、

R^4 及び R^5 は同一もしくは相異なるものであり、水素を表わすか、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルを表わすか、フェニルを表わすか、ベンジルを表わすか、アセチルを表わすか、またはベンゾイルを表わすか、或いは R^4 及び R^5 は窒素原子と一緒に^(ニトロ)なって、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、イミダゾリジン、ピペラジンまたはピロリンよりなる

フェニル基を表わすか、或いは R^2 はビリジル、チエニル、フリル、ビリミジル、ベンズオキサジアゾリル、2-フェニルチオクロメン-8-イルまたはキノリルを表わし、そして R^4 が随時4個までの同一もしくは相異なる置換基：フッ素、塩素、臭素、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ^(ミ)またはアセチルアミノで置換されていてもよいフェニルを表わすか、或いは直鎖状、分枝鎖状または環式 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ -アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ -アルキニルを表わし、この各々は随時フッ素、塩素、臭素、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノまたはフェニル

群からの複素環を形成するか、或いは

R^4 は式COR³の基を表わし、

R^5 は上記の意味を有する

異性体、異性体混合物、ラセミ体または光学的对掌体の形態における式(I)の1,4-ジヒドロピリジン及びその生理学的に許容し得る塩を製造するための特許請求の範囲第6項記載の方法。

8. R^1 が随時塩素、臭素またはアセチルオキシで置換されていてもよいメチルまたはエチルを表わし、

R^2 がシアノを表わすか、ニトロを表わすか、または基CO₂R³を表わし、

R^3 は随時1個またはそれ以上のフッ素、塩素、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルチオまたはN-ベンジルメチルアミノで置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状 $C_1 \sim C_6$ -アルキルを表わし、

R^4 が3個までの同一もしくは相異なる置換基：フッ素、塩素、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 C_1

へC、 α -アルキルチオ、ベンジル、ベンジロキシまたはベンジルチオで随時置換されていてもよく、該フェニル基はさらに2個までのニトロ、トリフルオロメチル、メトキシ、フッ素、塩素、メチルもしくはエチルで置換されていることができ、またはトリフルオロメチルもしくはトリフルオロメトキシで置換されているフェニルを表わし、或いはR'はピリジル、チエニル、フリル、ピリミジル、ベンズオキサジアゾリルまたは2-フェニルチオクロメン-8-イルを表わし、そして

R'が随時2個までの同一もしくは相異なるフッ素、塩素、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルチオまたはトリフルオロメトキシで置換されていてもよいフェニルを表わすか、或いは直鎖状、分枝鎖状または環式 $C_1 \sim C_{10}$ -アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ -アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ -アルキニルを表わし、この各々は随時フッ素、塩素、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -ア

R'及びR²は窒素原子と一緒に、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンまたはチオモルホリンよりなる群からの複素環を形成し、或いは

R'は基COR'を表わし、

R' は上記の意味を有する

異性体、異性体混合物、ラセミ体または光学的对
掌体の形態における式(1)の1,4-ジヒドロ
ピリジン及びその生理学的に許容し得る塩の製造
に対する特許請求の範囲第6項記載の方法。

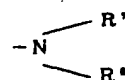
9. 活性化化合物を既知の方法において通常の補助剤及び賦形剤と混合することを特徴とする特許請求の範囲第6項記載の一般式(1)のジヒドロピリジンを含有する薬剤の製造方法。

10. 冠状脈作用を有する薬剤の製造のための、
血圧に影響を及ぼすための、そして血糖を正常化
するための特許請求の範囲第1～3項のいずれか
に記載のジヒドロビリジンの使用。

3 発明の詳細な説明

本発明は 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カル

アルキルチオ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、アセチルアミノまたはフェニルで置換されていてもよく、該フェニル基はさらにニトロ、トリフルオロメチル、フッ素、塩素、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ -アルキルよりなる群からの1~2個の置換基をもつことができ、或いは基COR'で置換されており、R'は水素を表わすか、ヒドロキシルを表わすか、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わすか、または基



を殺わし、

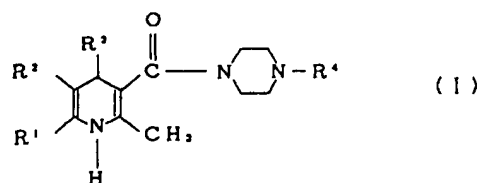
R' 及び R'' は同一もしくは相異なるものであり、水素を表わすか、C₁ ~ C₄-アルキルを表わすか、フェニルを表わすか、ベンジルを表わすか、またはアセチルを表わすか、或いは

ボン酸ヒペラジド類、その製造方法及び薬剤におけるその用途に関する。

1. 4-ジヒドロピリジン類は血管拡張特性を有し、抗高血圧剤として使用し得ることは知られている〔DE-OS（ドイツ国特許出願公開明細書）第2,629,892号及び同第2,752,820号参照〕。

またジヒドロビリジンカルボキシアミド類は平滑筋及び心筋の収縮性の制限に影響を及ぼし、冠状脈及び血管疾患の処置に使用し得ることも知られている〔DE-O.S. (ドイツ国特許出願公開明細書) 第2, 228, 377号参照〕。

本発明は一般式 (I)



式中，

R'はシアノを表わすか、或いは随時ハロゲン、

ヒドロキシルまたは $C_2 \sim C_7$ -アシルオキシで置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状 $C_1 \sim C_8$ -アルキルを表わし、

R^2 は水素を表わすか、シアノを表わすか、ニトロを表わすか、或いは基 CO_2R^2 を表わし、 R^2 は随時ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルチオ、フェニル、アミノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、フェニルアミノ、 $C_2 \sim C_7$ -アシルアミノまたは $C_1 \sim C_8$ -アルキル-ベンジル-アミノで置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状 $C_1 \sim C_8$ -アルキルを表わし、

R^2 は随時1個または複数個の同一もしくは相異なる置換基：ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルチオ、 $C_1 \sim C_8$ -アラキル、 $C_1 \sim C_8$ -アラルコキシまたは $C_7 \sim C_{14}$ -アラルキルチオで置換されていてもよく、該アリール基の各々はさらにニトロ、ト

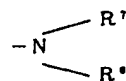
ジ- $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノまたは $C_2 \sim C_7$ -アシルアミノで置換されていてもよく、そして

R^4 は随時1個または複数個の同一もしくは相異なる置換基：ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルチオ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジフルオロメトキシ、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノまたは $C_2 \sim C_7$ -アシルアミノで置換されていてもよい $C_8 \sim C_{12}$ -アリールを表わすか、或いは直鎖状、分枝鎖状または環式 $C_1 \sim C_{20}$ -アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ -アルケニルまたは $C_2 \sim C_{20}$ -アルキニルを表わし、この各々は随時ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルチオ、アミノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_7$ -アシルアミノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モ

リフルオロメチル、シアノ、メトキシ、メチルチオ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_8$ -アルキルで置換されていることができ、または随時トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノもしくは $C_2 \sim C_7$ -アシルアミノで置換されていてもよい $C_8 \sim C_{12}$ -アリールを表わし、或いは R^2 はビリジル、チエニル、フリル、ピロリル、キノリル、イソキノリル、ビリミジル、ベンズオキサジアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、クロメニルまたはチオクロメニルよりなる群からの複素環を表わし、該複素環は随時フェニル、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルチオ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ハロゲン、アミノ、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルアミノ、

ルホリノ、チオモルホリノ、ピロリジノまたは $C_8 \sim C_{12}$ -アリールで置換されていてもよく、該アリールはさらにニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルチオまたは $C_1 \sim C_8$ -アルコキシよりなる群からの1個またはそれ以上の置換基をもつことができ、或いは基 COR^4 で置換されており、

R^4 は水素を表わすか、ヒドロキシルを表わすか、 $C_1 \sim C_8$ -アルコキシを表わすか、または基



を表わし、

R^7 及び R^8 は同一もしくは相異なるものであり、水素、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C_8 \sim C_{12}$ -アリール、 $C_1 \sim C_{14}$ -アラルキルまたは $C_2 \sim C_7$ -アシルを表わすか、或いは
 R^7 及び R^8 は一緒になって5～7-員の飽和

または不飽和環を形成し、該環は更にヘテロ原子として窒素、硫黄及び／または酸素を含むことができ、或いは

R^1 は基 COR^2 を表わし、

R^2 は上記の意味を有する、

の異性体、異性体混合物、ラセミ体及び光学的対掌体の形態における1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸ヒペラジド並びにその生理学的に許容し得る塩に関する。

一般式(1)の好ましい化合物は、

R^1 が1個またはそれ以上のフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシル、ベンゾイルオキシまたはアセチルオキシで随時置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状 $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表わし、

R^2 がシアノを表わすか、ニトロを表わすか、または基 CO_2R^3 を表わし、

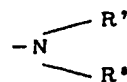
R^3 は1個またはそれ以上のフッ素、塩素、臭素、シアノ、フェニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルチオ、アミノ、 $C_1 \sim$

チエニル、フリル、ピリミジル、ベンズオキサジアゾリル、2-フェニル-チオクロメン-8-イルまたはキノリルを表わし、そして
 R^1 が随時4個までの同一もしくは相異なる置換基：フッ素、塩素、臭素、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルチオ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ⁽³⁷⁾またはアセチルアミノで置換されていてもよいフェニルを表わすか、或いは直鎖状、分枝鎖状または環式 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ -アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ -アルキニルを表し、この各々は随時フッ素、塩素、臭素、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルチオ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノまたはフェニルで置換されていてもよく、該フェニル基はさ

C_4 -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、アセチルアミノまたはベンジルメチルアミノで随時置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状 $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表わし、

R^2 が随時4個までの同一もしくは相異なる置換基：フッ素、塩素、臭素、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルチオ、ベンジル、ベンジルオキシまたはベンジルチオで置換されていてもよく、該フェニル基の各々はさらにニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、メトキシ、フッ素、塩素、臭素もしくは $C_1 \sim C_4$ -アルキルで置換されていることができ、またはトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノもしくはアセチルアミノで置換されているフェニル基を表わすか、或いは R^2 はピリジル、

らにニトロ、トリフルオロメチル、フッ素、塩素、臭素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ -アルキルチオよりなる群からの1~3個の置換基をもつことができ、或いは基 COR^4 で置換されており、 R^4 は水素を表すか、ヒドロキシルを表わすか、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わすか、または基



を表わし、

R^4 及び R^5 は同一もしくは相異なるものであり、水素を表わすか、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表わすか、フェニルを表わすか、ベンジルを表わすか、アセチルを表わすか、またはベンゾイルを表わすか、或いは R^4 及び R^5 は窒素原子と一緒にあって、ピロリジン、ヒペリジン、モルホリン、チオモルホリン、イミダゾリジン、ヒペラジンまたはピロリンよりなる群からの複素環を形成するか、或いは

R'は式C O R'の基を表わし、

R''は上記の意味を有する

異性体、異性体混合物、ラセミ体または光学的对掌体の形態における化合物及びその生理学的に許容し得る塩である。

式(I)の殊に好ましい化合物は

R'が随時塩素、臭素またはアセチルオキシで置換されていてもよいメチルまたはエチルを表わし、

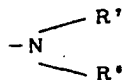
R''がシアノを表わすか、ニトロを表わすか、または基C O₂R''を表わし、

R''は随時1個またはそれ以上のフッ素、塩素、シアノ、C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-アルキルチオまたはN-ベンジルメチルアミノで置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状C₁~C₄-アルキルを表わし、

R''が3個までの同一もしくは相異なる置換基：フッ素、塩素、ニトロ、シアノ、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-アルキルチオ、ベンジル、ベンジルオ

ミノ、ジ-C₁~C₄-アルキルアミノ、アセチルアミノまたはフェニルで置換されていてもよく、該フェニル基はさらにニトロ、トリフルオロメチル、フッ素、塩素、C₁~C₄-アルコキシまたはC₁~C₄-アルキルよりなる群からの1~2個の置換基をもつことができ、或いは基C O R'で置換されており、

R''は水素を表わすか、ヒドロキシルを表わすか、C₁~C₄-アルコキシを表わすか、または基



を表わし、

R'及びR''は同一もしくは相異なるものであり、水素を表わすか、C₁~C₄-アルキルを表わすか、フェニルを表わすか、ベンジルを表わすか、またはアセチルを表わすか、或いは

R'及びR''は窒素原子と一緒にあって、ピロ

キシまたはベンジルチオで随時置換されていてもよく、該フェニル基はさらに2個までのニトロ、トリフルオロメチル、メトキシ、フッ素、塩素、メチルもしくはエチルで置換されていることができ、またはトリフルオロメチルもしくはトリフルオロメトキシで置換されているフェニルを表わし、或いはR''はヒリジル、チエニル、フリル、ヒリミジル、ベンズオキサジアゾリルまたは2-フェニルチオクロメン-8-イルを表わし、そして

R'が随時2個までの同一もしくは相異なるフッ素、塩素、ニトロ、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-アルキルチオまたはトリフルオロメトキシで置換されていてもよいフェニルを表わすか、或いは直鎖状、分枝鎖状または環式C₁~C₁₀-アルキル、C₂~C₁₀-アルケニルまたはC₂~C₁₀-アルキニルを表し、この各々は随時フッ素、塩素、C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-アルキルチオ、アミノ、C₁~C₄-アルキルア

リジン、ピベリジン、モルホリンまたはチオモルホリンよりなる群からの複素環を形成し、或いは

R'は基C O R'を表わし、

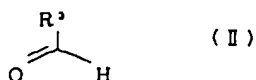
R''は上記の意味を有する

異性体、異性体混合物、ラセミ体または光学的对掌体の形態における化合物及びその生理学的に許容し得る塩である。

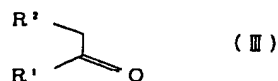
本発明による物質の生理学的に許容し得る塩は無機酸または有機酸による塩であることができる。挙げ得る例は次のものである：ハロゲン化水素酸塩、例えば臭化水素酸塩、塩化水素酸塩、硫酸水素塩、硫酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩または安息香酸塩。

R'~R''が上記の意味を有する一般式(I)の本発明による化合物は、

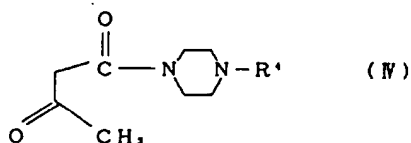
[A]一般式(II)



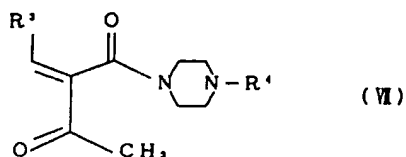
式中、 R^2 は上記の意味を有する、
のアルデヒド及び一般式(III)



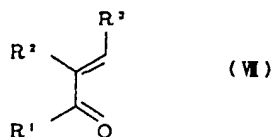
式中、 R^2 及び R^1 は上記の意味を有する、
のケト化合物を、適当ならば水または不活性有機
溶媒の存在下において、一般式(IV)



式中、 R^4 は上記の意味を有する、
のケト化合物及びアンモニアと反応させるか、
[B]一般式(II)のアルデヒドを、適当ならば
水または不活性有機溶媒の存在下において、一般

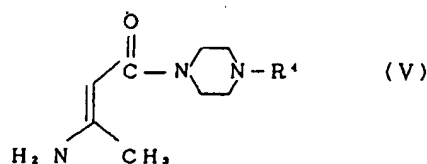


式中、 R^2 及び R^4 は上記の意味を有する、
のイリデン化合物と反応させるか、
[E]一般式(IV)のケト化合物及びアンモニア
を、適当ならば水または不活性有機溶媒の存在下
において、一般式(VI)

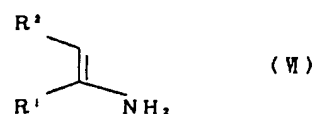


式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^2$ は上記の意味を有する、
のイリデン化合物と反応させるか、
[F]一般式(VI)のエナミンを、適当ならば水
または不活性有機溶媒の存在下において、一般式
(VII)のイリデン化合物と反応させるか、
[G]一般式(V)のエナミンを、適当ならば水

式(III)のケト化合物及び一般式(V)

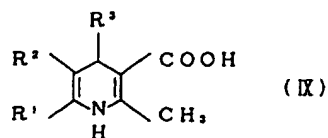


R^4 は上記の意味を有する、
のエナミンと反応させるか、
[C]一般式(II)のアルデヒドを、適当ならば
水または不活性有機溶媒の存在下において、一般
式(IV)のケト化合物及び一般式(VI)

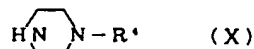


式中、 R^1 及び R^2 は上記の意味を有する、
のエナミンと反応させるか、
[D]一般式(III)のケト化合物及びアンモニア
を、適当ならば水または不活性有機溶媒の存在下
において、一般式(VII)

または不活性有機溶媒の存在下において、一般式
(VIII)のイリデン化合物と反応させるか、或いは
[H]一般式(IX)



式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^2$ は上記の意味を有する、
の1,4-ジヒドロピリジンカルボン酸を既知の
方法によって、適当ならば反応性酸誘導体を介し
て、適当ならば不活性有機溶媒の存在下において、
一般式(X)

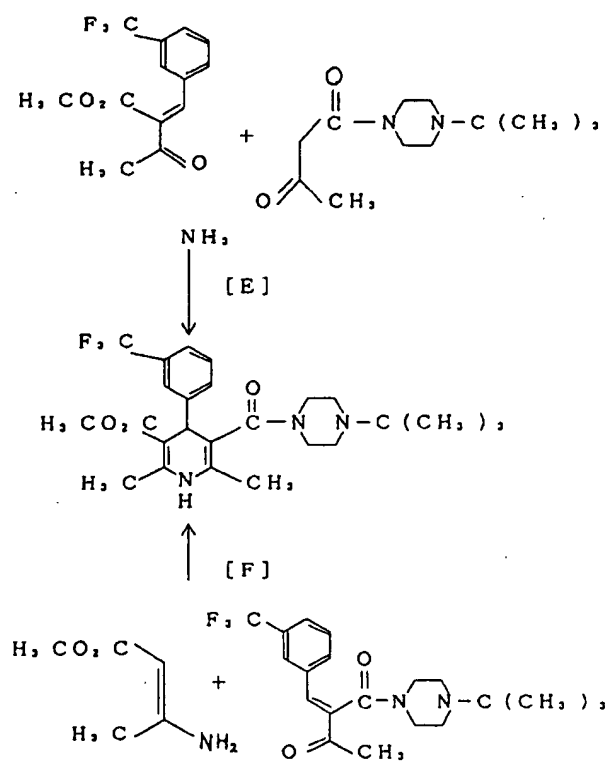
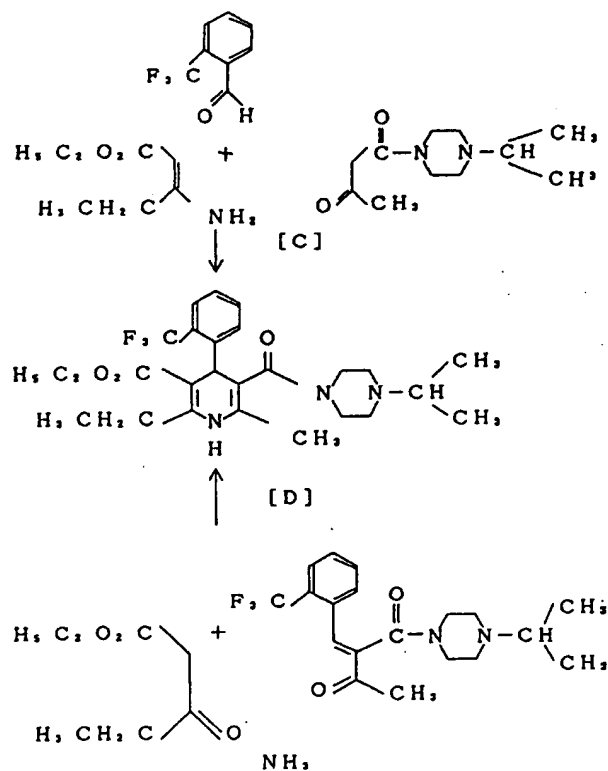
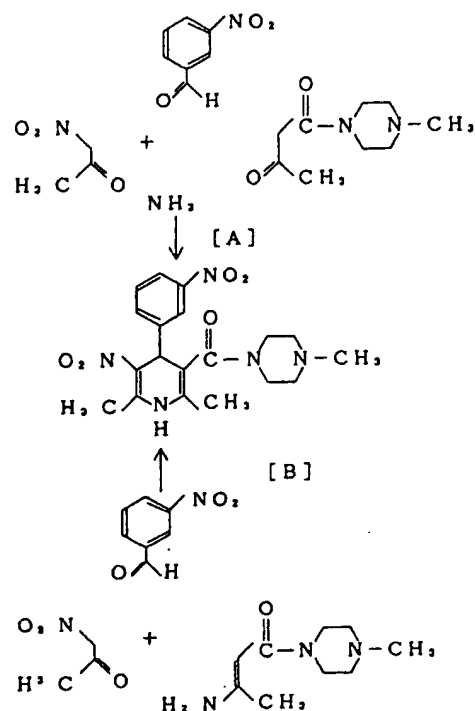


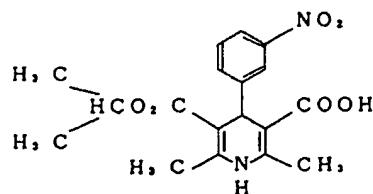
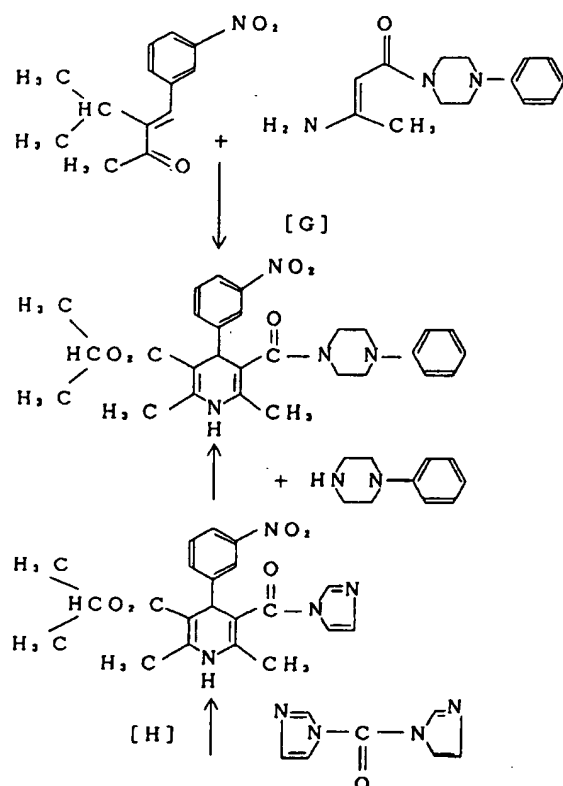
式中、 R^4 は上記の意味を有する、
の化合物と反応させる
ことによって得られる。

挙げ得る反応性酸誘導体の例は次のものであ
る：活性化されたエステル、ヒドロキシコハク酸

イミドエステル、酸イミダゾリド、酸ハロゲン化物、混成無水物、シクロヘキシルカルボジイミドとの反応体。

用いる出発物質の性質に応じて、方法A～Hによる本発明における化合物の合成は次の反応式によって説明することができる：





出発物質として用いる式(Ⅱ)のアルデヒドは公知のものであるか、或いは公知の方法によって製造することができる[イー・モゼツティヒ(E. Mosettig)、オーガニック・リアクションズ(Organic Reactions)、第Ⅲ巻、218(1954);ケミカル・アブストラクト(CA)、59,13929(1963)参照]。

出発物質として用いる式(Ⅲ)のケト化合物は公知のものであるか、或いは公知の方法によって製造することができる[ディー・ボルマン(D. Borrmann)、ハウベン・ウェイユズ(Houben-Weyls)、[有機化学の方法]("Methods of Organic Chemistry")、Ⅶ/4、230頁(1968);ワイ・オイカワ(Y. Oikawa)、ケイ・スガノ(K. Sugano)、オー・ヨネミツ(O. Yonemitsu)、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)、43,2087(1978);エヌ・レヴィイ(N. Levy)、シー・ダブリュ・スケイフエ(C. W. Scaife)、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ(J. Chem. Soc.)

(London)1946,1100;シー・デイ・ハート(C. D. Hurd)、エム・イー・ニルソン(M. E. Nilson)、J. Org. Chem. 20,927(1955);エス・ゲリン(S. Gelin)、ピー・ポレット(P. Pollet)、シン・ス・コムン(Synth. Commun.)1980,805,テトラヘドロン(Tetrahedron)34,1453(1978)参照]。 出発物質として用いるエナミン(Ⅴ)は公知のものであるか、或いは文献から公知の方法によって製造することができる[エス・エイ・グリツクマン(S. A. Glickmann)、エイ・シー・コープ(A. C. Cope)、J. Chem. Soc. 67,1017(1945)、エイチ・ボウメ(H. Bohme)、ケイ・エイチ・バイゼル(K. H. Weisel)、アルキ・ファーム・(Arch. Pharm.)310,30(1977)参照]。

出発物質として用いるイリデン化合物(Ⅵ)は公知のものであるか、或いは文献から公知の方法によって製造することができる[ジー・ジョーンズ(G. Jones)、[ザ・ノエベナーゲル縮合]("The

Knoevenagel Condensation"), Organic Reactions XV, 204頁(1967); $R^1=NO_2$ に対しては、ダブリュ・サッセンベルグ(W. Sassenberg)、エイ・ドルノウ(A. Dornow)、リーヒツヒス・アンナーレン・デア・ヘミイー(Liebigs Ann. Chem.) 602, 14(1957) 参照]。

出発物質として用いる1,4-ジヒドロピリジンカルボン酸は公知のものであるか、或いは公知の方法によって製造することができる(ドイツ国特許第2847237号、同第3130041号、同第3319956号、ベルギー国特許第8939984号、ドイツ国特許第3331808号参照)。

また出発物質として用いるピペラジン(X)は公知のものである。

化合物(IV)、(V)及び(VI)は新規なものである。これらのものは実施例に述べた如くして、文献から公知の方法によって製造することができる。例えばハウベン・ウエイル、デイー・ボルマン、有

である。これらの溶媒には好ましくは塩素化された炭化水素例えばジクロロメタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタンもしくは1,2-ジメトキシエタン、或いは芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエンもしくはキシレン、またはアセトニトリル、ニトロメタン、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ピリジンまたは酢酸エチルが含まれる。

全ての方法に対する反応温度は比較的広範囲に変えることができる。一般に方法A~Gは10℃~200℃、好ましくは20℃~150℃の範囲で行われる。方法Hは一般に-70℃~+60℃、好ましくは-50℃~+40℃の範囲で行われる。

反応を大気圧下並びに昇圧下で行うことができる。一般に反応を大気圧下で行う。

本発明による方法を行う際に、反応に含まれる物質の比は任意である。しかしながら、一般に反応体の当量モル量を用いる。方法Hにおいては、アミンを5倍モル過剰量まで用いることが有利であることがわかった。

機化学の方法、第VII/4巻、230頁(1968)、ジー・ジョーンズ、オーガニク・リアクションズ、第VI巻、204(1967); エス・エイ・グリックマン、エイ・シー・コープ、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ(J. Amer. Chem. Soc.), 67, 1017(1945)に記載の方法に従って製造することができる。

方法A~Gに対する適当な希釈剤は水または全ての不活性有機溶媒である。これらの溶媒には好ましくはアルコール、例えばメタノール、エタノール及びn-またはイソプロパノール、エーテル、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはグリコールモノメチルもしくはジメチルエーテル、氷酢酸、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミドまたは酢酸エチルが含まれる。上記溶媒の混合物を同等に使用することができる。

方法Hに対しては普通の不活性有機溶媒が適当

本発明による化合物は立体異性体で存在し、これらは実物及び鏡像としての関係にあるか(エナンチオマー)、または実物及び鏡像としての関係にない(ジアステレオマー)。本発明は対掌体及びラセミ型並びにジアステレオマーの混合物の双方に関する。ラセミ型を公知の方法において、ジアステレオマーと全く同様の方法において均一な成分に分割することができる[イー・エル・エリエル(E. L. Eliel)、炭素化合物の立体化学(Stereochemistry of Carbon Compounds)、McGraw Hill、1962参照]。

本物質は成熟核細胞におけるカルシウム平衡に影響を及ぼす。かくして、これらの物質は冠状脈治療剤として適しており、心臓保護または心筋層一刺激作用を有する。更に、本物質は血圧に好ましい効果を有し、そして血糖を正常化する。本物質は血小板凝集に効果を有する。

冠状脈及び心臓作用は、本物質の適当な希釈液で灌流した体重200gの両性の白モルモットの単離した灌流下の心臓において見出された。この

目的のために、動物を殺し、胸を開き、露出した大動脈中に金属カニユーレを結び、左心房を開いた。

心臓を胸から肺と共に切開し、大動脈カニユーレを介して灌流中の灌流装置に連結した。肺を肺の根で切断した。用いた灌流液は灌流前に伊過して粒子を除去したCaCl₂ 1.2ミリモルを含むクレブス-ヘンセライト溶液(Krebs-Henseleit solution)(118ミリモル/ℓ NaCl、4.8ミリモル/ℓ KCl、1.2ミリモル/ℓ MgSO₄、119ミリモル/ℓ MgSO₄、25ミリモル/ℓ NaHCO₃、0.013ミリモル/ℓ NaEDTA、pH値7.4、10ミリモル/ℓ グリコール)であった。心臓を32℃にて10ml/分の一定流速で灌流した。心臓の収縮を、左心室に導入されたラテックス・バルーン(Late x balloon)を用いて等容量計測的に(isobolumetrically)測定し、高速度ペン記録計で記録した。灌流圧を冠状脈抵抗の尺度として記録した。本発明による化合物のいくつかの例の収縮及び冠状

剤、被覆された錠剤、丸剤、粒剤、エアロゾル、シロップ、乳液、懸濁液及び溶液に変えることができる。これについては、各治療的に活性物質が全混合物の約0.5~90重量%の濃度で、即ち指示し投薬量範囲を達成するために十分な量で存在すべきである。

調製物は例えば随時乳化剤及び/または分散剤を用いて、活性化合物を溶媒及び/または賦形剤で伸展することによって製造され、そして例えば希釈剤として水を用いる場合、補助溶媒として場合によっては有機溶媒を用いることができる。

挙げ得る補助剤の例は次のものである:水、無毒性の有機溶媒、例えばパラフィン(例えば石油留分)、植物油(例えば落花生油/ゴマ油)、アルコール(例えばエチルアルコール及びグリセリン)及びグリコール(例えばプロピレングリコール及びポリエチレングリコール)、固体の賦形剤、例えば天然岩石粉末(例えばカオリン、アルミナ、タルク及びチヨーク)、合成岩石粉末(例えば高分散シリカ及びシリケート)及び糖類(例えばスクロ

糖抵抗における効果を次の第1表に集約した。

第1表

実施例 No.	百分率変化		
	濃 度 (μ g/ml)	収 縮	冠状脈抵抗
22	1	-5	-6
	10	-52	-19
25	1	0	-10
	10	-9	-18
57	1	-49	-35
	10	-93	-38
54	1	-61	-66
	10	-77	-74
60	1	-30	-9
	10	-76	-12
17	1	+28	-40
	10	+48	-40

新規な活性化合物は公知の方法において、不活性な無毒性の製薬学的に適する賦形剤または溶媒を用いて、普通の調製物、例えば錠剤、カプセル

ース、ラクトース及びグルコース)、乳化剤(例えばポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪族アルコールエーテル、アルキルスルホネート及びアリアルスルホネート)、分散剤(例えばリグニン、亜硫酸塩廃液、メチルセルロース、澱粉及びポリビニルピロリドン)、並びに潤滑剤(例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム)。

投与は普通の方法において、好ましくは経口的または非経口的、殊に舌下的もしくは静脈内に行われる。経口用途の場合、勿論、また錠剤には上記の賦形剤に加えて、澱粉、好ましくはポテト澱粉、ゼラチン等の如き種々な追加物質と共に、添加物、例えばクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウムを含ませることができる。更に、錠剤を製造する際に、潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクを用いることができる。経口用途を意図する水性懸濁液及び/またはエリキシルの場合、上記の補助物質に加えて、活性化合物を種

々な風味改善剤または着色剤と配合することができ
る。

非経口用途の場合、適当な液体賦形剤を用いて、
活性化合物の溶液を使用することができる。

一般に静脈内投与の場合、効果的な成果を得る
ためには、約0.001~1mg/kg体重、好まし
くは約0.01~0.5mg/kg体重の量を投与す
ることが有利であることがわかり、そして経口投
与の場合、投薬量は約0.01~20mg/kg体重、
好ましくは0.1~10mg/kg体重である。

しかしながら、時には上記の投薬量からはずれ
る必要があり、特にそのことは実験動物の体重ま
たは投与方法の特質、また動物の種類及び薬剤に
対するその個々の反応の理由により、薬剤調製物
の特質及び投与を行う時期及び間隔に依存する。
かくして、ある場合には、上記の最少投薬量より
も少ない量を用いて十分であり、一方他の場合に
は、上記の上限を超えなければならないことがあ
る。比較的多量に投与する場合には、1日に数回
に分けて投与することが望ましい。人間の医薬と

O₂20gを加え、抽出を塩化ノチレン各50ml
で3回行った。有機相をMgSO₄で乾燥した後、
蒸発による残渣として粗製の3-オキソ-酪酸4-
シクロヘキシルピペラジドが得られた。

b) 3-アミノクロトン酸4-シクロヘキシル
ピペラジド

粗製の3-オキソ-酪酸4-シクロヘキシルピ
ペラジド0.1モルをテトラヒドロフラン150
mlに溶解し、還流下で、p-トルエンスルホン酸
0.5gの添加後、アンモニアを4時間通した。
混合物を一夜放置して室温にし、溶媒を真空下で
蒸留によって除去し、残渣をトルエン/石油エー
テルから結晶させた。

収量:18.6g(理論量の74%)

融点:92℃

実施例1と同様にして、次の第2表に示した化
合物を合成した。

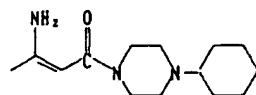
しての投与に対して同様な投薬量範囲が考えられ
る。これについては、上記の事が同様に適用され
る。

製造実施例

実施例1

3-アミノクロトン酸4-シクロヘキシルピペ

ラジド

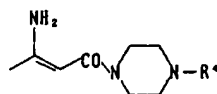


a) 3-オキソ-酪酸4-シクロヘキシルピペ

ラジド

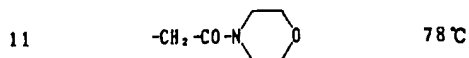
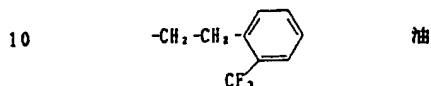
1-シクロヘキシルピペラジン24g(0.1モ
ル)を無水テトラヒドロフラン150mlに懸濁さ
せた。トリエチルアミン20mlを注ぎ、20分
後、テトラヒドロフラン20ml中のジケテン1
8.6gを滴下し、次に混合物を室温で2時間攪
拌した。その後、溶媒を真空下で蒸留によって除
去し、混合物を氷水200ml上に注ぎ、Na₂C

第2表



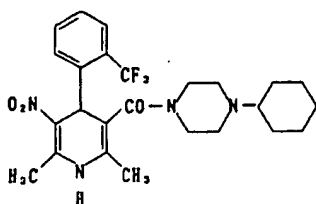
実施例No. R' 融点[℃]

2		141℃
3	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	油
4	-CH ₂ -CH=CH ₂	油
5	-CH ₂ -C≡CH	油
6	CH(CH ₃) ₂	208℃
7		186℃
8		150℃
9		78℃



実施例 12

1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-ニトロ-4-(2-トリフルオロメチルフエニル)-ピリジン-3-カルボン酸4-シクロヘキシルピペラジド



2-トリフルオロメチルフエニルベンズアルデヒド 17.4 g (0.10 モル)、ニトロアセトン 12.0 g (0.12 モル) 及び β-アミノクロトン酸 4-シクロヘキシルピペラジド 25.1 g (0.

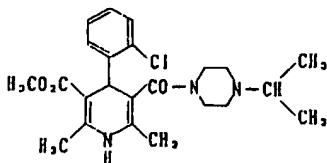
をイソプロパノール 60 ml 中で還流下にて 12 時間加熱した。生成物が溶解した際に結晶化した。生成物をイソプロパノールから再結晶させた。

収量: 29.4 g (理論量の 61%)

融点: 130℃

実施例 14

5-カルボキシメチル-4-(2-クロロフェニル)-ジヒドロ-2,6-ジメチルピリジン-3-カルボン酸4-イソプロピルピペラジド



2-クロロベンジリデンアセト酢酸メチル 11.9 g (50 ミリモル) 及び 3-アミノクロトン酸 4-イソプロピルピペラジド 10.5 g (50 ミリモル) をイソプロパノール 50 ml 中で還流下にて 12 時間加熱した。冷却後、生成物が析出した。

収量: 1.7 g (理論量の 79%)

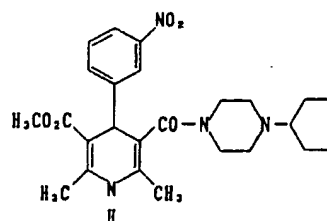
10 モル) をイソプロパノール 50 ml 中で 60℃ に 12 時間加熱した。冷却した際、生成物が分離し、これをイソプロパノールから再結晶させた。

収量: 23.6 g (理論量の 48%)

融点: 240℃ (分解)

実施例 13

5-カルボキシエチル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-ピリジン-3-カルボン酸4-シクロヘキシルピペラジド

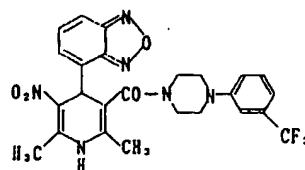


3-ニトロベンズアルデヒド 15.1 g (0.10 モル)、アセト酢酸 4-シクロペンチルピペラジド 25.2 g (0.10 モル) 及び β-アミノクロトン酸イソプロピル 12.9 g (0.10 モル)

融点: 214℃

実施例 15

4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボン酸4-(3-トリフルオロメチルフエニル)ピペラジド



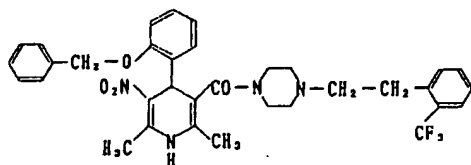
2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド 7.4 g (50 ミリモル)、ニトロアセトン 10 g (0.1 モル) 及び 3-アミノクロトン酸 4-(3-トリフルオロメチルフエニル)ピペラジド 15.6 g (50 ミリモル) をイソプロパノール中で 60℃ に 6 時間加熱した。溶媒を蒸発させた後に生成物が析出し、少量のイソプロパノールから再結晶させた。

収量: 8.9 g (理論量の 34%)

融点: 219℃

実施例 16

4-(2-ベンジルオキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボン酸 4-(2-トリフルオロメチルフェニルエチル)ピペラジド



1-(2-ベンジルオキシフェニル)-2-ニトロ-1-ブテン-3-オン 2.97g(10ミリモル)及び3-アミノクロトン酸 4-(2-トリフルオロメチルフェニルエチル)ピペラジド 2.96g(ミリモル)をイソプロパノール 15ml 中で 60℃ に 4 時間加熱した。冷却後、粗製の生成物が得られ、これを少量のエタノールから再結晶させた。

収量: 3.45g(理論量の 55%)

融点: 198℃

実施例 17

4-(3-ニトロフェニル)-ピリジン-3-カルボン酸 4-7 エニルピペラジド

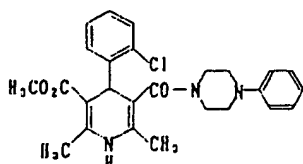
粗製の 2-アセチル-3-(3-ニトロフェニル)-2-プロペン酸 4-7 エニルピペラジド 2.5g(10ミリモル)及び 2-アミノ-1-ニトロ-1-プロペン 2.5g(25ミリモル)をイソプロパノール 15ml 中で 60℃ に 6 時間加熱した。沈殿した粗製の生成物をイソプロパノールから結晶させた。

収量: 2.7(理論量の 58%)

融点: 200℃

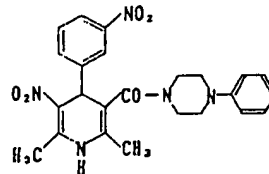
実施例 18

5-カルボキシメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチルピリジン-3-カルボン酸 4-7 エニルピペラジド



カルボニルジイミダゾール 1.1g(6.5ミリモル)

1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-ニトロ-4-(3-ニトロフェニル)ピリジン-3-カルボン酸 4-7 エニルピペラジド



a) 2-アセチル-3-(3-ニトロフェニル)-2-プロペン酸 4-7 エニルピペラジド

無水酢酸 60ml 中の 3-オキソ-酪酸 4-7 エニルピペラジド 24.6g(0.1モル)を 1-n-ブチルイミノメチル-3-ニトロベンゼン 20.6g(0.1モル)と反応させた。次に混合物を氷水上に注ぎ、加水分解した。分離した油を塩化メチレンに採り入れ、希釈重炭酸ナトリウム溶液及び水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発によって除去した後、粗製のベンジリデン化合物が得られ、これをそのまま使用した。

b) 1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-ニトロ-

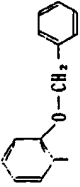


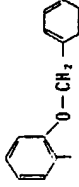



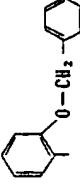
ル)を、無水テトラヒドロフラン 20ml に懸濁させた 5-カルボキシメチル-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボン酸 1.60g(5ミリモル)に加えた。混合物を室温で 30 分間、そして還流温度で 30 分間攪拌した。生じた溶液に無水テトラヒドロフラン 5ml 中のフェニルピペラジン 1.62g(10ミリモル)を加えた。混合物を還流下で 3.5 時間加熱し、次に蒸発させ、残渣を塩化メチレンに採り入れ、この溶液を順次、1N 塩酸、1N 水酸化ナトリウム溶液及び水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、再び蒸発させた。残渣をイソプロパノールから結晶させた。



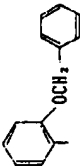



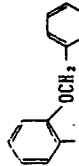






収量: 1.82g(理論量の 78%)

融点: 182℃

上記の実施例 12 ~ 18 と同様にして製造した 1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸ピペラジドを次の第 3 表及び第 4 表に集約した。

第 3 表

実施例 NO.	R ²	R ⁴	融点(℃)
26		$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	218
27		$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	225(分解)
28		$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	190
29		$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	223(分解)
30		$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	263(分解)
31		$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	233(分解)
32		$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	176
33		$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	214

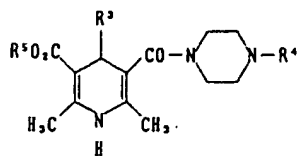
実施例 NO.	R ²	R ⁴	融点(℃)
19			228(分解)
20			117(分解)
21			228(分解)
22			203(分解)
23			261(分解)
24			278(分解)
25		$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	248

実施例 No.	R ²	R ⁴	融点(℃)
34		-CH ₂ (CH ₂) ₂	262(分解)
35		-CH(CH ₂) ₂	250(分解)
36		-CH(CH ₂) ₂	200
37		-CH(CH ₂) ₂	227
38		-CH(CH ₂) ₂	271(分解)
39		-CH ₂ (CH ₂) ₂	樹脂
40			274(分解)
41			187

実施例 No.	R ²	R ⁴	融点[℃]
42			212
43			273
44			249
45			265(分解)
46			121
47			183

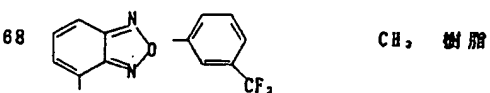
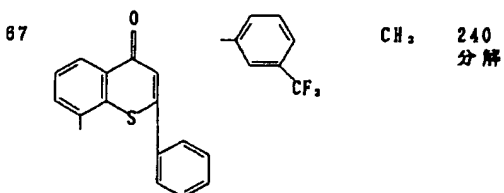
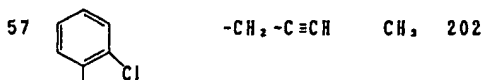
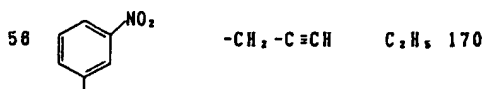
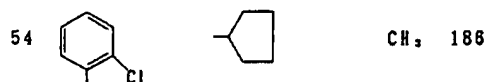
48			195(分解)
49		-CH ₂ -CH ₂ -	118
50		-CH ₂ -CH ₂ -	266(分解)
51		-CH ₂ -CO-N<	165
52		-CH ₂ -CO-N<	173
53		-CH ₂ -CO-N<	163

第3表



実施例

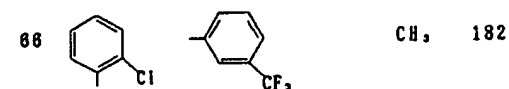
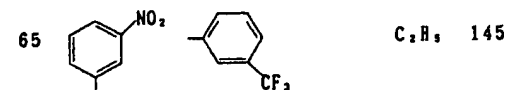
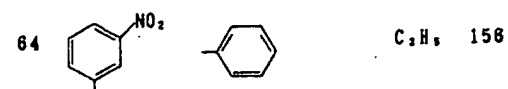
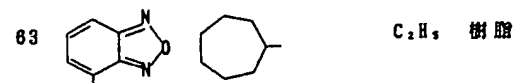
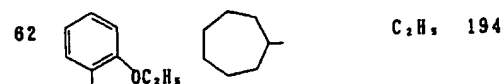
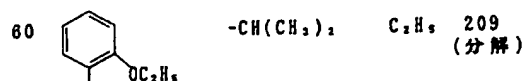
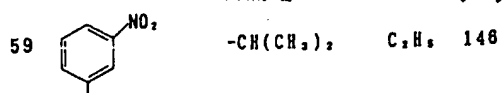
No. R³ R⁴ R⁵ 融点[℃]



特許出願人 バイエル・アクチエンゲゼルシャフト

代理人 弁理士 小田島 平 吉

特開昭 62-175462 (22)



第 1 頁の続き

⑤ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

A 61 K 31/455

ACB
ADP

C 07 D 409/04

7431-4C

413/04

7431-4C

// C 07 D 295/18

A-7417-4C

Z-7417-4C

(C 07 D 409/04

211:00

335:00)

(C 07 D 413/04

211:00

271:00)

⑦発明者 ミヒヤエル・カイザー

ドイツ連邦共和国デー5800ハーゲン・フライヤーシュトラ
ーセ 231

⑦発明者 ライナー・グロース

ドイツ連邦共和国デー5600ブツベルタール1・プラッツホ
ーフシュトラーセ 23

⑦発明者 マルティン・ベツヘム

ドイツ連邦共和国デー5600ブツベルタール1・ベルガーハ
イデ 4